インスリン グラルギンBS注カート「リリー」、
インスリン グラルギンBS注ミリオペン「リリー」
に係る医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年　6 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住　所　: 兵庫県神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
氏　名　: 日本イーライリリー株式会社
代表執行役社長
パトリック　ジョンソン　印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承 認 年 月 日	2014 年 12 月 26 日	薬　効　分　類	87 2492
再 審 査 期 間	なし	承　認　番　号	①　22600AMX01373 ②　22600AMX01374
国 際 誕 生 日	2014 年 9 月 9 日		
販　　売　　名	①　インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」 ②　インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」		
有　効　成　分	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］		
含 量 及 び 剤 型	1 カートリッジ又は 1 キット中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）［インスリン グラルギン後続 1］300 単位		
用 法 及 び 用 量	通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。		
効 能 又 は 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病		
承　認　条　件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備　　　　　考			

変更の履歴
前回提出日： 平成 27 年 3 月 20 日
変更内容の概要： 1. 特定使用成績調査実施計画書の添付 2. 患者用注意文書の作成と提供の実施状況を更新
変更理由： 1. 特定使用成績調査実施計画書を提出したため。 2. 患者用注意文書の提供を開始したため。

１． 医薬品リスク管理計画の概要

１．１ 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験において重症低血糖が268例中10例（3.7%）13件報告され、2型糖尿病患者を対象とした外国第Ⅲ相試験において376例中2例（0.5%）7件報告された。 上記のように低血糖が臨床試験において観察されていること、またその臨床症状や転帰を考慮し、低血糖を重要なリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 特定使用成績調査 【選択理由】 日常診療下で報告される低血糖を監視し、本剤の臨床試験及び先行バイオ医薬品であるランタス®の安全性プロファイルと大きく異ならないことを確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」、「過量投与」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに低血糖への注意と対処法を記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 患者用注意文書の作成及び配布 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し低血糖のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

過敏症反応（ショックを伴うアナフィラキシー、血管神経性浮腫、そう痒症、発疹等）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験において過敏症反応が268例中20例（7.5%）、2型糖尿病患者を対象とした外国第Ⅲ相試験において376例中21例（5.6%）報告された。 本剤の副作用として臨床試験ではアナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応の報告はないが、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫、蕁麻疹、そう痒症、発疹といった過敏症反応が起きるおそれがある。上記のように臨床試験において過敏症反応が観察されていること、またその臨床症状や転帰を考慮し、過敏症反応を重要なリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 特定使用成績調査 【選択理由】 日常診療下で報告される過敏症反応を監視し、本剤の臨床試験及び先行バイオ医薬品であるランタス®の安全性プロファイルと大きく異ならないことを確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」及び「副作用」の項にこれらの副作用を記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療関係者に対しアナフィラキシーショックや血管神経性浮腫といった過敏症反応が起こった場合の対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

注射部位反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験において注射部位反応が268例中7例（2.6%）、また2型糖尿病患者を対象とした外国第Ⅲ相試験において376例中13例（3.5%）報告された。 このように注射部位反応が臨床試験において観察されており、先行バイオ医薬品ランタス®の欧州医薬品リスク管理計画においても重要な特定されたリスクとして挙げられているため、注射部位反応を重要なリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 特定使用成績調査 【選択理由】 日常診療下で報告される注射部位反応を監視し、本剤の臨床試験及び先行バイオ医薬品であるランタス®の安全性プロファイルと大きく異ならないことを確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「副作用」の項、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドに注射部位反応を記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、注射部位反応に関わる副作用について情報提供を行うため。

<table>
<tr><th colspan="2">重要な潜在的リスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">投与過誤（インスリン取り違い）</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
本剤群と対照群（ランタス®）の1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者を合わせた1291例のうち13例で投与過誤が報告された。
このように投与過誤が臨床試験において観察されていること、また投与過誤（インスリン取り違い）は重篤な転帰をたどる低血糖を惹き起こす可能性があることから、投与過誤（インスリン取り違い）を重要なリスクとした。なお、投与過誤の要因としては、行動関連要因（正しいインスリンを使用しているかの確認を忘れる）や、疾病関連要因（認知障害や視覚障害）が想定される。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
• 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。
• 追加の医薬品安全性監視活動：なし
【選択理由】
日常診療下で報告される投与過誤を監視し、発現状況を確認するため。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「適用上の注意」の項、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドに投与過誤を記載して注意喚起する。
• 追加のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
医療関係者及び患者に対し、適正ではないインスリン使用のリスクと、投与過誤に関わる低血糖及び対処法について情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</td></tr>
</table>

新生物	
	重要な潜在的リスクとした理由： ヒトインスリンと比較してインスリン グラルギンの投与量で調整したハザード比（悪性新生物として診断されるリスク）は1日投与量が10単位で1.09（1.00-1.19）、1日投与量が30単位で1.19（1.10-1.30）、1日投与量が50単位で1.31（1.20-1.42）との報告があるため[1)]。 新生物を本剤のリスクとして特定することはレベルの高いエビデンスが十分ではないため困難であるものの、その臨床症状や転帰を考慮し、新生物を重要な潜在的リスクとした。 1) Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:1732-1744.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 • 追加の医薬品安全性監視活動：なし 【選択理由】 新生物はインスリン グラルギンの潜在的リスクであるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • リスク最小化活動を実施しない。 【選択理由】 現時点では新生物についての十分なエビデンスが得られておらず、リスク最小化の対象患者群が特定できない。また、先行バイオ医薬品であるランタス®においてもリスク最小化活動は実施されていないことから、本剤においてもリスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性情報の集積状況により新生物との関連を検討しリスク最小化活動の要否を検討する。

抗インスリン グラルギン抗体産生の影響

重要な潜在的リスクとした理由：

抗体反応（修正）*が1型糖尿病患者を対象とした第III相国際共同試験（52週間投与）では265例中29例（10.9%）、2型糖尿病患者を対象とした外国第III相試験（24週間投与）では365例中14例（3.8%）で陽性となった。

抗インスリン グラルギン抗体が上記のように臨床試験において観察されていることから、抗インスリン グラルギン抗体産生の影響を重要なリスクとした。

なお、抗体形成の臨床的関連性を評価するため、安全性及び有効性の臨床転帰［HbA1c、基礎インスリン投与量、及び低血糖症（総計）の発現率］に対する投与群と抗インスリン グラルギン抗体結合率の交互作用、及び投与群と抗体反応の有無の交互作用を検討したが、最終評価時（LOCF：last observation carried forward）におけるHbA1c、基礎インスリン投与量及び低血糖症（総計）の発現率のベースラインからの変化量について、投与群と抗インスリン グラルギン抗体結合率に統計学的に有意な交互作用は見られなかった。また、同様に投与群と抗体反応（修正）にも統計学的に有意な交互作用は見られなかった。

*抗体反応（修正）の定義：

投与後の抗体反応の測定限界付近の測定値がばらついたため抗体反応の定義を修正し、抗体反応（修正）とした。抗体反応（修正）の発現とは、ベースラインの抗インスリン グラルギン抗体が陽性の被験者では、抗インスリン グラルギン抗体結合率がベースラインから絶対値として1%以上増加し、かつ相対的に30%以上増加した場合と定義し、ベースラインで抗インスリン グラルギン抗体が陰性の被験者では、治験薬投与開始後の試験期間中に陽性（抗体結合率が1.26%以上）となった場合と定義した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査［次の1−4を満たした場合に抗体測定を実施する。1. 有害事象に抗体産生が関与していることが疑われる、2.規定の方法で試料が採取されている、3. 患者の治療上必要である、4. コンプライアンス（行動規範）上問題ない］

【選択理由】

抗インスリン グラルギン抗体産生の影響に関する情報を収集し、安全性及び有効性との関係を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量」の項で、ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって本剤の需要量が急激に変化することがあると記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

医療関係者に対し抗インスリン グラルギン抗体産生の影響に関わる副作用について情報提供を行うため。

重要な不足情報
なし

１．２　有効性に関する検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">使用実態下における有効性</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>有効性に関する検討事項とした理由：
日常診療下における有効性を確認するため。</td></tr>
<tr><td>有効性に関する調査・試験の名称：
特定使用成績調査</td></tr>
<tr><td>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：
1 型糖尿病及び 2 型糖尿病を含む日本における糖尿病患者に対し、本剤を長期投与した際の安全性プロファイルを日常診療下で検討するとともに、有効性に関する情報も収集する。調査の中で、有効性として HbA1c 値、血糖自己測定値、空腹時血糖値に対する効果を観察するとともに、インスリン治療満足度アンケートを用いて患者の治療満足度を観察する。なお、特定使用成績調査で得られた有効性に関する情報が、本剤の臨床試験及び先行バイオ医薬品であるランタスの有効性に関する情報と大きく異ならないことを確認する。</td></tr>
</table>

２．医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査

【安全性検討事項】
低血糖、過敏症反応、注射部位反応、抗インスリン グラルギン抗体産生の影響

【目的】
主要目的
1 型糖尿病及び 2 型糖尿病を含む日本における糖尿病患者に対し、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを日常診療下で検討する。

副次目的
1. 低血糖と過敏症反応のリスクを評価する。
2. HbA1c 値、血糖自己測定値、空腹時血糖値に対する効果を観察する。
3. インスリン治療満足度アンケートにより患者の治療満足度を観察する。

【実施計画案】
実施期間：調査期間として 3 年（登録期間として販売開始から 2 年間）
目標症例数：安全性解析対象症例数として 1000 例（少なくとも 100 例以上の 1 型糖尿病患者及び 500 例以上の 2 型糖尿病患者を収集することとする。）
実施方法：中央登録方式
観察期間：1 年間
重点調査項目：低血糖、過敏症反応、注射部位反応

【実施計画の根拠】
観察期間
52 週間の投与期間を設定した 1 型糖尿病に対する試験（ABEB 試験）の全集団及び日本人集団いずれにおいても、初発の有害事象が最も多かった時期は「3 ヵ月まで」であり、次いで「4～6 ヵ月」であった。その後発現例数が顕著に増加した初発の有害事象はなかったことから、本剤の日常診療下における長期の安全性プロファイルを検討するための観察期間として、1 年間を設定した。
目標症例数
本特定使用成績調査においては、1 型糖尿病と 2 型糖尿病以外の病型の糖尿病患者も調査対象としており、安全性解析対象としてすべての病型を含む糖尿病患者を 1000 例収集することを計画しているため、脱落率を 5%と考慮して目標登録症例数を 1050 例と設定した。その中で、少なくとも 100 例以上の 1 型糖尿病患者及び 500 例以上の 2 型糖尿病患者を収集することとする。

	母発現率を 50%と想定すると、1000 例の調査を行うことによって、発現率の両側 95%信頼区間幅は 6.2%となる。発現率が 50%の場合に信頼区間幅は最大となるので、発現率が 50%より小さくなるほど、信頼区間幅も小さくなる。 なお、ABEB 試験及び 2 型糖尿病に対する試験（ABEC 試験）の結果を参考に、重症低血糖の発現率を 1 型糖尿病患者で 3.7%、2 型糖尿病患者で 0.5%と想定した場合、95%信頼区間幅はそれぞれ 7.4%以下（1 型糖尿病患者）、1.2%以下（2 型糖尿病患者）となる。また、過敏症反応の発現率を 1 型糖尿病患者で 7.5%、2 型糖尿病患者で 5.6%と想定した場合、95%信頼区間幅はそれぞれ 10.4%以下（1 型糖尿病患者）、4.0%以下（2 型糖尿病患者）となる。さらに、注射部位反応の発現率を 1 型糖尿病患者で 2.6%、2 型糖尿病患者で 3.5%と想定した場合、95%信頼区間幅はそれぞれ 6.2%以下（1 型糖尿病患者）、3.2%以下（2 型糖尿病患者）となる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 承認から 2 年以内は半年ごと、以後最終報告書の提出まで 1 年ごとに医薬品リスク管理計画に関する評価報告書を提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 追加の措置 • 添付文書、取扱説明書、患者向医薬品ガイド、患者用注意文書等の資材を改訂する。 • 適正使用のための追加の資材を作成する。 開始の決定基準 • 当該特定使用成績調査での副作用発現頻度が本剤の臨床試験成績で示された副作用発現頻度を超える、あるいは先行バイオ医薬品ランタス®で知られている安全性プロファイルと大きく異なる場合。

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

(有効性に関する調査・試験の名称)	
	２．医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照

４．リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
患者用注意文書の作成と提供	
	【安全性検討事項】 低血糖 【目的】 インスリン製剤の使用に際して発現する可能性のある低血糖症等を予防する方法の一つとして、患者又はその家族に患者用注意文書を交付する（昭和 56 年 10 月 1 日付「薬安第 130 号､薬発第 940 号厚生省薬務局安全課長､厚生省薬務局長発インシュリン製剤に関する患者用注意文書について」）。 【具体的な方法】 • 製品毎に同封する。 • 企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 承認から 2 年以内は半年ごと、以後最終報告書の提出まで 1 年ごとに低血糖等の発現状況について確認する。

５．医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

５．１　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	目標症例数 1,000 例	承認から２年以内は半年ごと、以後最終報告書の提出まで１年ごと	販売開始時より実施予定	調査開始後4 年（最終報告書作成時）

５．２　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	目標症例数 1,000 例	承認から２年以内は半年ごと、以後最終報告書の提出まで１年ごと	販売開始時より実施予定	調査開始後4 年（最終報告書作成時）

５．３　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
患者用注意文書の作成と提供	承認から２年以内は半年ごと、以後最終報告書の提出まで１年ごと	提供中